

· 老年人心肾疾病专栏 ·

IgA肾病预后不良因素与肾血管病变相关性分析

兰小梅^{1,2}, 保莉², 李晶³, 郑亚莉^{2*}

(¹宁夏医科大学; ²宁夏人民医院; ³肾脏内科, ³病理科, 银川 750001)

【摘要】目的 探讨IgA肾病(IgAN)肾血管病变的危险因素。**方法** 选择宁夏人民医院肾脏内科2010年10月至2013年7月经肾活检确诊的原发性IgAN患者100例,并将其分为肾血管病变组和无肾血管病变组,进行对照研究,比较肾血管病变与各项临床指标、病理改变之间的关系。**结果** 100例IgAN患者中有肾血管病变者70例(70%),无肾血管病变者30例(30%)。单因素分析结果表明,肾血管病变组24h尿蛋白、血尿酸、血肌酐均高于无肾血管病变组($P < 0.05$),血清白蛋白低于无肾血管病变组($P < 0.05$);病理学检查显示肾小球硬化、肾间质纤维化、新月体形成、炎性细胞浸润、肾小管萎缩严重病理表现发生率,肾血管病变组明显高于无肾血管病变组($P < 0.05$)。多因素非条件logistic回归分析结果表明,高血压($OR = 7.728$, 95%CI 1.708~34.964)、24h尿蛋白定量($OR = 20.022$, 95%CI 3.869~103.623)、肾小球硬化($OR = 12.093$, 95%CI 2.431~60.149)、肾间质纤维化($OR = 8.511$, 95%CI 1.332~54.396)是IgAN肾血管病变加重的危险因素。**结论** IgAN预后不良因素为高血压、24h尿蛋白定量、肾小球硬化、肾间质纤维化,上述指标与IgAN肾血管病变密切相关,进一步证实了肾血管病变可作为判断预后的一项重要病理指标。

【关键词】 肾小球肾炎, IgA; 肾血管病变; 危险因素; 肾活检

【中图分类号】 R692.3⁺1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00024

Correlation of risk factors for poor prognosis in IgA nephropathy with renal vascular lesions: report of 100 cases

LAN Xiao-Mei^{1,2}, BAO Li², LI Jing³, ZHENG Ya-Li^{2*}

(¹Ningxia Medical University; ²Department of Nephrology, ³Department of Pathology, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of renal vascular lesions (RVLs) in IgA nephropathy (IgAN). **Methods** A total of 100 patients with primary IgAN diagnosed by renal biopsy admitted in Department of Nephrology, Ningxia People's Hospital from October 2010 to July 2013 were subjected in this study. They were divided into 2 groups: the RVLs group and non-RVLs group. The data of clinical and pathological features in 2 groups were compared and analyzed. **Results** There were 70 patients (70%) in RVLs group, and 30 (30%) in non-RVLs group. Compared to non-RVLs group, the RVLs group had significantly higher 24-hour urine protein, serum uric acids and serum creatinine ($P < 0.05$), and obviously lower serum albumin ($P < 0.05$). Pathological observation indicated that the incidences of glomerular sclerosis, interstitial fibrosis, crescent, interstitial infiltrate, and tubular atrophy were significantly higher in RVLs group than in non-RVLs group ($P < 0.05$). Multivariate unconditional logistic regression analysis showed that hypertension ($OR = 7.728$, 95% CI 1.708–34.964), 24-hour urine protein ($OR = 20.022$, 95% CI 3.869–103.623), glomerulosclerosis ($OR = 12.093$, 95%CI 2.431–60.149), and renal interstitial fibrosis ($OR = 8.511$, 95% CI 1.332–54.396) were the factors aggravating RVLs in IgAN patients. **Conclusion** Hypertension, 24-hour urine protein, glomerulosclerosis and renal interstitial fibrosis are risk factors for poor prognosis of IgAN, and they are closely associated with RVLs. The results indicate that RVLs can be regarded as an important pathological prognostic indicator.

【Key words】 glomerulonephritis, IgA; renal vascular lesions; risk factor; renal biopsy

Corresponding author: ZHENG Ya-Li, E-mail: yalinew@yahoo.com

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是我国常见的肾小球疾病,约占原发性肾小球疾病的40.0%~47.2%^[1],据统计30%~40%的患者会进展至慢性肾功能衰竭^[2,3]。IgAN不是单一的疾病,而是一组以IgA

为主的免疫球蛋白颗粒状弥漫沉积在肾小球系膜区及毛细血管壁的综合征^[3]。IgAN临床表现及肾脏病理变化复杂多样,其中,肾血管病变在IgAN很常见,肾血管病变是加速肾小球硬化、导致终末期

肾功能衰竭的主要原因之一,是IgAN进展及影响预后的主要因素^[4]。研究发现,早期控制血管病变,可延缓IgAN的进展。但目前尚缺乏对肾血管病变的研究,本文通过对宁夏人民医院经肾活检确诊的100例IgAN患者的临床及病理资料采用多因素非条件logistic回归模型分析肾血管病变的危险因素,旨在探索IgAN预后不良因素与肾血管病变之间的关系,进一步探讨影响肾血管病变的重要因素,对延缓IgAN病情进展及改善预后提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择该院肾脏内科2010年10月至2013年7月经肾活检确诊的IgAN患者100例,其中男52例,女48例,年龄16~65(31.2±8.6)岁。患者均排除乙肝相关性肾炎、紫癜性肾炎、狼疮性肾炎等全身性疾病继发的IgAN,诊断标准符合2009年颁布的IgA肾病牛津分型。根据肾动脉病理检查,患者按有无肾动脉病变分为两组,肾血管病变组70例和无肾血管病变组30例,回顾性对照分析临床指标及组织病理学分级。

1.2 临床指标

临床指标包括肾穿刺时的年龄,实验室指标包括血肌酐、血尿酸、24h尿蛋白定量(>500mg/d)、血清白蛋白、血压等。

1.3 病理学检查

全部患者肾小球数均在10个以上。肾活检标本经光学显微镜、免疫荧光显微镜及透射电子显微镜检查。按IgA肾病牛津分型评估病变的分类和严重程度。病理观察指标包括系膜细胞增生、新月体形成、肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化、炎性细胞浸润、肾血管病变。肾动脉病变包括血管壁增厚及玻璃样变性。免疫荧光染色包括IgA, C₃, IgG, IgM, HBsAg, HBeAg。

1.4 统计学处理

全部统计过程由SPSS13.0统计软件完成。计量资料采用均数±标准差表示,两组间比较采用t检验,无序计数资料的比较采用 χ^2 检验。在单因素分析的基础上,采用非条件logistic回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾组织血管病变情况

100例IgAN患者有70例发生肾小动脉壁增厚或玻

璃样变性,占70%;30例肾小动脉壁无增厚,占30%。

2.2 IgAN肾血管病变与临床指标的单因素分析

肾血管病变组患者高血压程度、24h尿蛋白增多、血尿酸和血肌酐升高、血清白蛋白降低等临床表现均比无肾血管病变组严重($P<0.05$;表1,表2)。

表1 IgAN肾血管病变与高血压的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of IgAN renal vascular lesions and hypertension [n(%)]

Hypertension	RVLs group(n=70)	Non-RVLs group(n=30)
Positive	46 (65.7)**	6 (20.0)
Negative	24 (34.3)	24 (80.0)

IgAN: IgA nephropathy; RVLs:renal vascular lesions. Compared with non-RVLs group, ** $P<0.01$

表2 IgAN肾血管病变与临床指标的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of IgAN renal vascular lesions and clinical indices ($\bar{x}\pm s$)

Index	RVLs group(n=70)	Non-RVLs group(n=30)
Urine protein excretion (mg/d)	2713.23±341.27**	796.57±112.95
Serum uric acid ($\mu\text{mol/L}$)	300.89±21.76*	208.77±21.24
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	113.76±9.39**	67.54±3.14
Serum albumin(g/L)	32.91±0.93*	36.35±0.69

IgAN: IgA nephropathy; RVLs:renal vascular lesions. Compared with non-RVLs group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.3 IgAN肾血管病变与病理表现之间的关系

肾血管病变组患者新月体病变、肾小球硬化性病变、肾小管萎缩、间质纤维化、炎性细胞浸润等严重病理改变的发生率明显高于无肾血管病变组($P<0.01$;表3)。

表3 IgAN血管病变与病理指标的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of IgAN vascular lesions and pathological indices [n(%)]

Index	RVLs group(n=70)	Non-RVLs group(n=30)
Glomerular sclerosis		
Positive	57 (81.4)**	7 (23.3)
Negative	13 (18.6)	23 (76.7)
Interstitial fibrosis		
Positive	67 (95.7)**	15 (50.0)
Negative	3 (4.3)	15 (50.0)
Crescent		
Positive	38 (54.3)**	6 (20.0)
Negative	32 (45.7)	24 (80.0)
Interstitial infiltration		
Positive	68 (97.1)**	23 (76.7)
Negative	2 (2.9)	7 (23.3)
Tubular atrophy		
Positive	68 (97.1)**	22 (73.3)
Negative	2 (2.9)	8 (26.7)

IgAN: IgA nephropathy; RVLs:renal vascular lesions. Compared with non-RVLs group, ** $P<0.01$

2.4 多因素分析

以单变量统计分析得到有统计意义的变量,即24h尿蛋白定量、血尿酸、血白蛋白、血肌酐、高血压、肾小球硬化、肾间质纤维化、新月体病变、炎性细胞浸润、肾小管萎缩为自变量,以有无肾血管病变为因变量,进行非条件logistic回归分析(表4)。结果显示,24h尿蛋白定量、高血压、肾小球硬化、肾间质纤维化进入非条件logistic回归模型。回归模型有统计学意义($\chi^2 = 15.076$, $P = 0.000$),提示与IgAN肾血管病变密切相关的主要危险因素是24h尿蛋白定量、高血压、肾小球硬化、肾间质纤维化(表5)。

表4 非条件logistic回归分析变量定义及赋值法
Table 4 Regression analysis of variable definition and assignment method

Variable	Assignment method
Serum albumin(g/L)	Found
Serum uric acid($\mu\text{mol/L}$)	Found
Urine protein excretion(g/d)	0 = < 1.0g/L, 1 = 1.0–3.5g/L, 2 = > 3.5g/L
Serum creatinine($\mu\text{mol/L}$)	Found
Hypertension	0 = negative, 1 = positive
Glomerular sclerosis	0 = negative, 1 = positive
Interstitial fibrosis	0 = negative, 1 = positive
Crescent	0 = negative, 1 = positive
Interstitial infiltration	0 = negative, 1 = positive
Tubular atrophy	0 = negative, 1 = positive
Renal vascular lesion	0 = negative, 1 = positive

表5 肾血管病变危险因素的非条件logistic分析结果
Table 5 Logistic analysis of renal vascular lesions disease risk factors

Risk factor	Partial Regression coefficient	P	OR	95%CI
Hypertension	2.045	0.008	7.728	1.708–34.964
Urine protein excretion	2.997	0.001	20.022	3.869–103.623
Glomerular sclerosis	2.493	0.002	12.093	2.431–60.149
Interstitial fibrosis	2.141	0.024	8.511	1.332–54.396

3 讨 论

IgAN以系膜区IgA为主的免疫复合物沉积为特征,肾血管病变定义为:肾小球外的小动脉出现不同程度的血管壁增厚和(或)血管透明变性^[5]。肾血管病变是影响IgAN病理改变及预后的重要标志之一。目前影响IgAN肾血管病变发病和进展的危险因素尚不清楚,为此,笔者对100例IgAN的临床资料及病理指标进行统计学分析。

3.1 高血压促进肾血管病变的发生和进展

IgAN并发高血压很常见,约1/5的IgAN患者会有不同程度的血压增高,尤其在年轻的IgAN患者常

常出现恶性高血压导致肾功能快速下降,短期内进入终末期肾衰竭的发生率高^[6,7]。本文对IgAN患者的研究发现,高血压发生率在有肾血管病变组明显高于无肾血管病变组($P < 0.001$),非条件logistic回归模型结果显示高血压是IgAN肾血管病变加重的危险因素之一。高血压容易引起肾小球内高压,促进肾小球病变加重,出现轻到中度的肾小动脉硬化、肾实质缺血,加重肾实质病变和肾功能损害。高血压持续一段时间后,出现肾功能下降,尿微量白蛋白排出增加,病理切片中可见小动脉损害,缺血性小球皱缩和硬化^[8]。当原发性IgAN以高血压为突出表现时,往往提示预后不良。故治疗上降压和血压达标尤为重要。

3.2 24h尿蛋白定量与肾血管病变

尿蛋白的程度与血肌酐水平关系密切,血清白蛋白在肾小球系膜沉积,引起系膜细胞损伤、炎性细胞浸润以及系膜基质增加,从而引起肾小球硬化,导致肾小球滤过率下降,血肌酐增高^[5]。蛋白尿程度越重,引起小管间质缺氧加重,高血压发生率增加,肾功能受损害的程度越重,则肾血管病变程度越重。本研究中,24h尿蛋白定量在有肾血管病变组明显高于无肾血管病变组($P < 0.01$),非条件logistic回归模型结果显示24h尿蛋白OR = 20.022,提示尿蛋白在加重IgAN肾血管病变中的作用尤为突出。本研究结果显示, IgAN肾血管病变重与24h尿蛋白定量密切相关。有研究报道,尿蛋白排出率>3.5g/d,肾小球滤过率每年下降9ml/min; 24h尿蛋白定量在1.0~3.5g/d,肾小球滤过率每年下降6~7ml/min^[9–11]。因此,严重尿蛋白通过加重血管病变而加速肾小球硬化过程可能是其中的机制之一。无论患者接受何种治疗方案,1年后应重新评估蛋白尿程度,积极有效地控制蛋白尿。

3.3 肾功能与肾血管病变

血肌酐是众所周知的判断肾脏疾病严重程度的重要指标,肌酐升高者提示预后不佳。在IgAN病程中,一旦血肌酐超过某一特定值(265 $\mu\text{mol/L}$),患者将不可避免地进展到终末期肾衰竭^[10],如不治疗在10个月内血肌酐常可加倍。本研究中,血肌酐值在肾血管病变组明显高于无肾血管病变组($P < 0.01$),说明肾血管病变与血肌酐密切相关。但本文经多因素分析发现血肌酐未进入非条件logistic回归模型,可能与本研究选取的样本量少且入组患者就诊时病情重有关。但不能排除肾功能进展是促进IgAN肾血管病变加重的危险因素之一。

3.4 肾小球硬化、肾间充质纤维化变与肾血管病变关系密切

由于肾小动脉病变可引起的肾小管间质缺血、缺氧,进一步引起间充质炎性细胞浸润,释放炎症细胞因子及炎性介质,纤维细胞增生,引起肾小管上皮细胞的活化、凋亡、肾小管萎缩、小球硬化,加快肾间充质纤维化的进展^[5,8],本研究多因素分析结果显示肾小球硬化OR = 12.093、 $P = 0.002$,提示肾血管病变与肾小球硬化密切相关,单因素分析肾间充质纤维化及炎性细胞浸润均 $P < 0.01$,提示差异有统计学意义,但多因素分析中肾间充质炎性细胞浸润未进入非条件logistic回归模型,可能与本研究样本量少或部分患者已接受糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗,间充质炎性细胞浸润已得到缓解或消失有关^[12-15]。肾血管病变重者多间充质纤维化和肾小球硬化程度加重。

综上所述,IgAN肾血管病变具有发生率高,病变程度轻重不一,部分患者有肾功能进行性进展,肾小球硬化的比率高等特点。肾血管病变的发生主要与起病时是否伴有高血压、大量蛋白尿、血肌酐增高、血尿酸增高、肾小球硬化、肾小管萎缩和间充质纤维化有关^[16]。由于上述临床和病理指标大多是公认的IgAN预后不良因素,肾血管病变与这些因素密切相关,因此IgAN血管病变可以作为反映疾病程度和预后的一项指标,这些因素不仅可能是引起和加重肾脏血管病变的原因,也可能是肾血管病变的结果。因此肾血管病变与IgAN的不良预后密切相关。

【参考文献】

- [1] Wang HY. Nephrology[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 993. [王海燕.肾脏病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:993.]
- [2] Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, *et al.* Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesion in IgA nephropathy[J]. Hypertens Res, 2006, 29(1): 15-22.
- [3] World MJ. Review of cases of IgA nephropathy[J]. JR Army Med Corps, 2013, 159(2): 90-93.
- [4] Walsh M, Sar A, Lee D, *et al.* Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(3): 425-430.
- [5] Fu BB, Wan JX. The relationships between renal vascular lesions and clinicopathologic features in patients with IgA nephropathy[J]. Chin Modern Med, 2009, 16(24): 75-76. [傅彬彬, 万建新. IgA肾病肾血管病变与临床病理之间的关系[J].中国当代医药, 2009, 16(24): 75-76.]
- [6] Yang CQ. Clinical and pathological analysis of 28 cases of IgA nephropathy secondary to malignant hypertensive renal damage[J]. Zhejiang Pract Med, 2010, 15(3): 184-186. [杨春琴. IgA肾病继发恶性高血压肾损害28例临床病理分析[J]. 浙江实用医学杂志, 2010, 15(3): 184-186.]
- [7] Li GF, Liu T, Bao BY, *et al.* Analysis of clinical manifestation and pathological characteristics of IgA nephropathy with hypertension patients[J]. Modern Pract Med, 2011, 23(9): 1041-1043. [李国富, 刘 婷, 包蓓艳, 等. IgA肾病伴高血压患者的临床表现与病理特点分析[J]. 现代实用医学, 2011, 23(9): 1041-1043.]
- [8] Guan X, Zheng HG. IgA nephropathy renal vascular lesions unconditional logistic regression analysis of risk factors[J]. West China Med J, 2011, 26(8): 1121-1124. [关 欣, 郑红光. IgA肾病肾血管病变危险因素的非条件Logistic回归分析[J]. 华西医学杂志, 2011, 26(8): 1121-1124.]
- [9] Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, *et al.* Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(12): 3177-3183.
- [10] Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, *et al.* Early prediction of IgA nephropathy progression: proteinuria and AOPP are strong prognostic markers[J]. Kidney Int, 2004, 66 (4): 1606-1612.
- [11] Liu W, Liu D, Sun TW, *et al.* Ordinal regression analysis of influence factors of the prognosis of IgA nephropathy [J]. Guangdong Med J, 2010, 31(18): 2382-2385. [刘 雯, 刘 栋, 孙同文, 等. 影响IgA肾病预后因素的有序回归分析[J]. 广东医学, 2010, 31(18): 2382-2385.]
- [12] Shimizu A, Takei T, Moriyama T, *et al.* Clinical and pathological studies of IgA nephropathy presenting as a rapidly progressive form of glomerulonephritis[J]. Intern Med, 2013, 52(22): 2489-2494.
- [13] Cheng GY, Liu DW, Zhang N, *et al.* Clinical and prognostic implications of serum uric acid levels on IgA nephropathy: a cohort study of 348 cases with a mean 5-year follow-up[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(1): 40-46.
- [14] Huang L, Guo FL, Zhou J, *et al.* IgA nephropathy factors that predict and accelerate progression to end-stage renal disease[J]. Cell Biochem Biophys, 2013 Sep18. [Epub ahead of print]
- [15] Tabata T, Ohbuchi T, Kitamura T, *et al.* Prognostic factors of IgA nephropathy after tonsillectomy[J]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 2012, 115(9): 836-841.
- [16] Xie YS, Chen XM. The progression of IgA nephropathy and prognosis of noninvasive biomarkers[J]. Chin J Integr Tradit Western Nephrol, 2010, 11(5): 377-380. [谢院生, 陈香美. IgA肾病病情评估及预后判断的无创生物标志[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(5): 377-380.]

(编辑: 周宇红)